

10, W2189-02

**SPHERICAL NUCLEUS, SPHERICAL GRANULE AND THEIR PRODUCTION****Publication number:** JP7173050**Publication date:** 1995-07-11**Inventor:** KAMATA ETSUO**Applicant:** ASAHI CHEMICAL IND**Classification:****- international:** **A61K9/16; A61K9/50; A61K47/38; A61K9/16;  
A61K9/50; A61K47/38; (IPC1-7): A61K9/16; A61K9/50;  
A61K47/38****- european:****Application number:** JP19900404734 19901221**Priority number(s):** JP19900404734 19901221; JP19900100251 19900418

Report a data error here

**Abstract of JP7173050**

**PURPOSE:**To prepare a specified spherical nucleus, a spherical granule produced from the spherical nucleus and to provide their production method. **CONSTITUTION:**This spherical nucleus is pharmaceutically inactive and contains crystalline cellulose of 60 to 375 average polymerization degree in an amount of  $\geq 50\%$ . The spherical granule is produced by initially producing the spherical nucleus, allowing the nucleus to flow, applying a medicine to the surface of the nucleus while spraying a binder and further applying a film coating thereto. Since the spherical nucleus has a higher water absorptivity and a lower abrasion loss in comparison with the conventional spherical nucleus composed mainly of white sugar, the granules are reduced in tendency of mutual aggregation and excellent in coating efficiency. Further, the medicine can be eluted at a constant rate over a long period in comparison with the conventional spherical granule produced from the conventional nuclei.

---

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-173050

(43) 公開日 平成7年(1995)7月11日

| (51) Int.Cl. <sup>6</sup>  | 識別記号  | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|----------------------------|-------|--------|-----|--------|
| A 6 1 K                    | 9/16  | G      |     |        |
|                            | 9/50  | J      |     |        |
|                            |       | L      |     |        |
|                            | 47/38 | B      |     |        |
|                            |       | D      |     |        |
| 審査請求 有 請求項の数 4 O L (全 8 頁) |       |        |     |        |

(21) 出願番号 特願平2-404734

(22) 出願日 平成2年(1990)12月21日

(31) 優先権主張番号 特願平2-100251

(32) 優先日 平2(1990)4月18日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000000033

旭化成工業株式会社

大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号

(72) 発明者 鎌田 悦雄

宮崎県延岡市旭町6丁目4100番地 旭化成  
工業株式会社内

(74) 代理人 弁理士 渡辺 一雄

(54) 【発明の名称】 球状核、球形顆粒およびその製造方法

(57) 【要約】

【目的】 特定された球状核および該球状核を使用することにより得られる球形顆粒およびその製造方法を提供する。

【構成】 平均重合度が60～375である結晶セルロースを50%以上含有する薬学的に不活性な球状核を製し、ついで該核を流動させ、結合液を噴霧しながら、該核表面に薬物を載せる。さらにフィルムコーティングを施し、球形顆粒を得る。

【効果】 従来の白糖を主成分とする球状核と比べて、吸水能が高く、磨損度が低いために、顆粒同士の凝集が減少し、コーティング効率が低い。また本発明の球形顆粒は、従来の核を用いた球形顆粒と比べて、薬物が長時間にわたって一定速度で溶出する。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 平均重合度が60～375である結晶セルロースを50%以上含有する薬学的に不活性な球状核。

【請求項2】 吸水能が0.5～1.5ml/g、真球度が0.7以上、タッピング見かけ密度が0.65g/ml以上、磨損度が1%以下、平均重合度が60～375である結晶セルロースを50%以上含有する薬学的に不活性な球状核。

【請求項3】 平均重合度が60～375である結晶セルロースを50%以上含有する薬学的に不活性な球状核、該球状核のまわりに薬物を含有する粉体層、該粉体層のまわりに被膜層を有する球形顆粒。

【請求項4】 平均重合度が60～375である結晶セルロースを50%以上含有する薬学的に不活性な球状核に、結合剤水溶液を用いて薬物を含有する粉体を被覆し、さらにコーティング剤の水溶液またはコーティング剤の水性懸濁液を噴霧し、乾燥させることを特徴とする球形顆粒の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、球状核、球状核を用いて製造される球形顆粒および球形顆粒の製造方法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】持効性医薬品の放出制御手段、腸溶化の手段、薬効成分の安定性改善または味のマスキング手段として、医薬品はフィルムコーティングを施されることが多い。顆粒にフィルムコーティングを施す場合は、コーティング効率を高め、再現性良くコーティングするために、粒径が均一で、球形である素顆粒を用いることが多い。粒径が均一で、球形である素顆粒を製造するには、大別して、

①特開昭63-227518号公報に見られるように、薬物と賦形剤を混練し、押し出し、球形化する方法。

②ある程度粒径が均一で、形状が球形に近い核に、薬物および賦形剤を被覆する方法の2種があるが、前者の方法では例えば500μm以下のような小粒径の球形顆粒を得るのは困難であり、顆粒の粒度分布がブロードで真球度も悪くなる。

【0003】そのため溶出速度の精緻なコントロールが必要な場合や、コーティング量を少なくしたい場合には、粒径が均一で球形な素顆粒を得易い後者の方法がとられることが多い。その場合、核としては、特開昭61-1614号公報にあるように、ノンパレル（成分；ショ糖あるいはショ糖／デンプン）を用いることが主であった。

【0004】なお、特開昭61-213201号公報および特開昭63-301816号公報には、結晶セルロースを用いた球形核、あるいはそれを用いて作られた顆

粒に関する記述があるが、これらには、結晶セルロースの特定については何も言及されておらず、また、球形核に、結合剤水溶液をバインダーに用いて薬物を含有する粉体を被覆し、さらにコーティング剤の水溶液あるいは水性懸濁液を噴霧し乾燥することによって、球形顆粒を作ることに關しての記述はない。

【0005】また、薬物を含有する粉体を核に被覆する場合には、結合剤の有機溶媒溶液あるいは水溶液をバインダーに用い、さらにコーティングを施す場合にはコーティング剤を有機溶媒に溶解して、有機溶媒溶液として用いることが主であった。しかし、有機溶媒は、環境・コスト・残留などの問題があるため、徐々に有機溶媒系から、水溶液系あるいは水性懸濁液系へと転換が図られている。

## 【0006】

【発明が解決しようとする課題】しかし、核としてショ糖あるいはショ糖／デンプンから成る核を用い、該核に結合剤水溶液を用いて薬物を含有する粉体を被覆し、さらにコーティング剤の水溶液またはコーティング剤の水性懸濁液を噴霧する製剤方法においては、核の主成分であるショ糖が溶解し、表面が粘着性となるため、またその核は磨損度が高いため、

- ・顆粒同士の凝集
- ・コーティング機の機壁への顆粒の付着
- ・収率、コーティング効率の悪化

という問題があった。また、製造された顆粒は、時間と共に薬物の溶出速度が低下するという問題があった。また、体内に顆粒を投与した場合、次第に核の主成分であるショ糖が溶出し、強度が低下するため、腸の運動により力が加えられると、溶出をコントロールするためのコーティング被膜層が壊れ、望まれる溶出パターンが得られにくいという問題があった。

## 【0007】

【課題を解決するための手段および作用】本発明者は、鋭意検討の結果、核として、平均重合度が60～375である結晶セルロースを50%以上含有する薬学的に不活性な球状核を用いることによって、上記における問題を解決し、本発明を完成した。即ち、本発明は、平均重合度が60～375である結晶セルロースを50%以上含有する薬学的に不活性な球状核、および該球状核のまわりに薬物を含有する粉体層、該粉体層のまわりにコーティング剤の被膜層を有する球形顆粒、ならびに平均重合度が60～375である結晶セルロースを50%以上含有する薬学的に不活性な球状核に、結合剤水溶液を用いて薬物を含有する粉体を被覆し、さらにコーティング剤の水溶液またはコーティング剤の水性懸濁液を噴霧し、乾燥させることを特徴とする球形顆粒の製造方法に関する。

【0008】本発明の球状核は、崩壊せず強度も高いのでこれを用いた球形顆粒を体内に投与した場合、顆粒が

腸内運動による破壊を受けにくい、溶出をコントロールするためのコーティング被膜層が壊れず、望まれる溶出パターンが得られ易いという利点がある。本発明は、核として重合度が60～375である結晶セルロース（以下、結晶セルロースと略記する）を50%以上含有する薬学的に不活性な球状核を用いているために、顆粒同士の凝集が従来に比べて1/10以下と少なく機壁への顆粒の付着が防止できるので、コーティング速度など条件の厳密なコントロールは不要で、スピードアップも可能という利点がある。またコーティング時の磨損がほとんどないため、コーティング効率も高いという利点がある。さらに、本発明の球形顆粒は、核が溶解しないので薬物の溶出が一定速度で起こるという利点がある。

【0009】以下本発明について詳細に説明する。本発明という球状核は、平均重合度が60～375である結晶セルロースを50%以上含有し薬学的に不活性であることが必要である。ここでいう薬学的に不活性とは薬効成分を含まないことをいう。また、好ましくはその吸水能は0.5～1.5ml/g、平均粒径は100～1000μm、好ましくは150～700μm、特に好ましくは200～700μm、真球度は0.7以上、好ましくは0.8以上、タッピング見かけ密度は0.65g/ml以上、磨損度は1%以下であって、水中において実質的に崩壊しないことである。結晶セルロースを50%以上含有すると、核を球状化するのが比較的容易となり、また球状核の強度も高くなり、水中においても実質的に崩壊しなくなる。特に結晶セルロースを80%以上含有する球状核が好ましく、さらに賦形剤処方の簡略化の意味からも結晶セルロース100%から成る球状核が好ましい。結晶セルロースの含有量が50%以下では、球状化が困難で、核の強度も低くなり好ましくない。吸水能が0.5ml/g未満では水溶液や水性懸濁液を噴霧した場合に、顆粒の凝集・機壁への顆粒の付着が多くなり、また吸水能が1.5ml/g以上では、核が吸収する液量が多くなるので、粉体の被覆速度が遅くなるという欠点がある。

【0010】また、球状核の真球度が0.7以下では、それを用いて作った球形顆粒の真球度が悪くなり、製品美観上あるいは薬物溶出速度のコントロールの点で好ましくない。特に好ましくは0.8以上である。球状核の平均粒径は、薬物を含む粉体の量や、被膜量、目標とする球形顆粒の粒径により決まるが、100μm以下では粉体のコーティングが困難で顆粒同士の凝集が起こり易くなり、1000μm以上では被覆させる薬物の量が制限され好ましくない。好ましくは150～700μm、特に好ましくは200～700μmである。またタッピング見かけ密度は0.65g/ml以上であることが必要で、それ以下では粉体のコーティング時に核の流動が悪くなり、均一なコーティングが困難である。また顆粒同士の凝集も多くなる。また磨損度は1%以上ではコー

ティング時に磨耗が起こり収率コーティング効率が悪くなる。また水中で実質的に崩壊しないことにより強度を保ち、体内に投与した場合、球形顆粒の破壊を防ぎ薬物溶出が終了するまで望まれる溶出パターンを維持できる。また核の成分のうち、溶解する成分が従来のショ糖を主成分とする核と比べて、はるかに少ないのでコーティング被膜を通しての薬物の溶出に影響を及ぼさずに、溶出コントロールが容易である。

【0011】本発明の球状核の成分について述べるが、用いる結晶セルロースは、リンター、パルプ、再生繊維等のセルロース質を酸加水分解あるいはアルカリ酸化分解あるいは両者を組合わせる、あるいは上記の化学的処理のあとに粉碎などの機械的処理を施すなどして得られるものであって、平均重合度は60～375である必要があり、好ましくは60～300である。また吸水量が1.0～2.8ml/g、200メッシュ留分が80%以下であることが好ましい。平均重合度が60以下ではセルロース分子の絡み合いが少なくなるため球状核の磨損度が大きくなり、また375以上では繊維性が現われるため球状になりにくく好ましくない。結晶セルロース以外の賦形剤としては、薬学的に不活性であれば良く、それらは乳糖、白糖、D-マンニトールなどの糖類、コーンスターチ、ポテトスターチなどのでんぷん類、あるいは第二りん酸カルシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機物類などである。

【0012】本発明の球状核は、例えば以下の方法により製造されるが、これらの方法に限定されるものではない。結晶セルロースを50%以上含有する粉体を混合攪拌造粒機で混合しながら、蒸留水を加え練合する。蒸留水の代わりに、ヒドロキシプロピルセルロース、でんぷん糊、ポリビニルピロリドンなどの水溶液を結合液として用いても良い。その後、転動型コーティング装置へ移し、蒸留水を噴霧しながら、造粒・球形化を行った後、乾燥し、必要により篩分し、球状核を得る。

【0013】本発明の球形顆粒の製造方法について述べる。球状核を遠心流動型コーティング装置中で転動させながら、結合剤含有水溶液を連続的に噴霧し、同時に薬物と必要ならば賦形剤とから成る粉体を供給し、球状核に粉体を被覆して素顆粒とする、あるいは球状核を流動層コーティング機中で流動させながら、結合剤水溶液中に薬物を溶解あるいは懸濁させた液を噴霧し、球状核に薬物を含む粉体を被覆し、素顆粒とする。必要があれば素顆粒を乾燥後、コーティング剤の水溶液またはコーティング剤の水懸濁液を噴霧し、乾燥させて防湿、苦味マスキング、腸溶性、持効性などを目的とした皮膜層を形成させ、球形顆粒とする。また、薬物を含む粉体を被覆する際、コーティング剤の水溶液あるいはコーティング剤の水懸濁液を同時に噴霧してもかまわない。

【0014】被覆に用いる粉体の量は、投与すべき薬物量や最終顆粒の大きさなどによって異なるが、球状核に

対しておおよそ5～300%程度であるが必要によって  
はもっと多くても構わない。また、薬物の種類は問わな  
いが、水溶性薬物のほうが、結合剤水溶液に溶解して粘  
着性を帯び、付着凝集を起こし易いので、本発明の球状  
核を用いる効果がより顕著となる。

【0015】結合剤としては、ヒドロキシプロピルセル  
ロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロ  
ース（HPMC）、メチルセルロース、でんぶん糊、アル  
ファー化でんぶん、ポリビニルピロリドン、アラビアガ  
ム、糖シロップ、カルボキシメチルセルロース・ナトリ  
ウム、プルランなどがあげられるが、薬物が水溶性の場  
合、薬物水溶液自体を結合剤水溶液として用いても良  
い。

【0016】賦形剤としては、乳糖、コーンスターチ  
（CS）、結晶セルロース（MCC）、白糖、D-マン  
ニトール、アルファー化でんぶん、部分アルファー化で  
んぶんなどがあげられる。コーティング機としては、遠  
心流動型コーティング機、流動層コーティング機、転動  
型流動層コーティング機、パン型コーティング機など通  
常のコーティング機が使用できる。

【0017】コーティング剤の水溶液としては、HPM  
C、HPC、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリ  
コールなどの水溶液があげられる。コーティング剤の水  
性懸濁液としては、水不溶性のコーティング剤を懸濁液  
状としたものであって、エチルセルロース（EC）、ア  
クリル系共重合体、ヒドロキシプロピルメチルセルロ  
ースフタレート、セルロースアセテートフタレート、カル  
ボキシメチルエチルセルロース、セルロースアセテ  
ート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサ  
クシネート、シェラック、シリコン樹脂などの水性懸濁  
液が挙げられる。市販品としては例えば、TC-5（H  
PMC、信越化学（株）製）、EC-N-10F（E  
C、信越化学（株）製）、Aquacoat（ECの水  
性懸濁液、米国FMC社製）、オイドラギットL30D  
-55、同NE30D（アクリル系共重合体の水性懸濁  
液、西独レーム・ファーマ社製）などがある。これらコ  
ーティング剤は単独で用いても、2つ以上組あわせて用  
いても良い。また、溶出速度調節のための水溶性物質、  
可塑剤、安定化剤、着色料、薬物等を必要に応じて加え  
ても良い。皮膜層の量はコーティングの目的によっても  
異なるが、素顆粒に対して2～30%程度である。

【0018】得られた球形顆粒に更に粉体層およびコー  
ティング剤の被覆層を形成させてもよい。得られた球形  
顆粒は、公知の方法によりカプセルに充填しても良く、  
あるいは適当な賦形剤と混合後圧縮し、錠剤としても良  
い。

【0019】

【実施例】以下、実施例により本発明を説明する。な  
お、結晶セルロースと球状核と球形顆粒の物性評価方法  
は下記の通りである。

#### 結晶セルロース

・平均重合度

Industrial and Engineerin  
g Chemistry; vol. 42, p502 (1  
950)に記載された銅安溶液粘度法による。

【0020】・吸水量 (ml/g)

JIS K5101に記載の吸油量の測定法に準じ、油  
の代わりに蒸留水を用いる。終点は全体が一つの塊状と  
なった後、離水し始める点とする。

・200メッシュ留分 (%)

柳本製作所製ロータップ式篩振盪機により、目開き75  
μm (200メッシュ) のJIS標準篩を用いて試料3  
0gを30分間篩分した後の、篩上の残留分である。

【0021】球状核

・吸水能 (ml/g)

球状核10g (乾燥物換算) に蒸留水30mlを加え、  
1時間室温で放置後、ろ取し、表面付着水をろ紙で軽く  
ぬぐいといった後、重量を測定し、含水量を10で除す。  
繰返し数は5で、その平均値をとる。

20 【0022】・平均粒径 (μm)

柳本製作所製ロータップ式篩振盪機によりJIS標準篩  
を用いて試料30gを10分間篩分し、累積50重量%  
の粒度を平均粒径とする。

・真球度

試料の長径/短径比で表わす。繰返し数は100で、  
その平均値をとる。

【0023】・タッピング見かけ密度 (g/ml)

試料30gを100mlメスシリンダーに充填し、30  
回程タッピングし、求める。繰返し数は3で、その  
平均値をとる。

・磨損度 (%)

萱垣式磨損度測定機に試料10gを仕込み、25rpm  
で15分間回転させ、粉化による重量減少を表わす。繰  
返し数は3で、その平均値をとる。

【0024】球形顆粒

・コーティング効率 (%)

球形顆粒の収量を、用いた原料の総量で除す。

・凝集度 (%)

球形顆粒を紙上に分散させ、凝集の有無を調べる。n =  
1, 000で行う。

【0025】・薬物溶出率 (%)

富山産業（株）製、自動溶出試験機DT-600を用  
い、パドル法 (100rpm) で行う。試験液は日本薬  
局方人工胃液で2時間行い、さらに日本薬局方人工腸液  
で行なう。繰返し数は3で、その平均値をとる。

【0026】

【実施例1】表1に示す結晶セルロース (a) 1.5k  
gを高速攪拌造粒機〔深江工業（株）製、FS-10〕  
に仕込み、蒸留水1.5kgを加え、5分間練合する。  
この湿顆粒1.0kgをマルメライザーQ-230 (不

ニパウダル(株)製)へ移し、500rpmで10分間  
 転動させ、球形化する。同時に蒸留水を20g/min  
 の速度で200g供給する。その後40℃に一昼夜放置  
 し、乾燥後16メッシュ(目開き1mm)でふるい球状  
 核(A)を得た。得られた球状核(A)の物性を表2に  
 示す。

【0027】

【実施例2】表1に示す結晶セルロース(b)を用い、  
 水の添加量を減量する以外は実施例1と同様の方法で球  
 状核(B)を得た。得られた球状核(B)の物性を表2

10 示す。

【0028】

【実施例3】表1に示す結晶セルロース(c)を用い、  
 水の添加量を増量する以外は実施例1と同様にして球状  
 核(C)を得た。得られた球状核(C)の物性を表2に  
 示す。

【0029】

【比較例1】表1に示す結晶セルロース(d)を用い、  
 水の添加量を増量する以外は実施例1と同様の方法で球  
 状核(D)を得た。得られた球状核(D)の物性を表2

20 示す。

【0030】

【比較例2】表1に示す結晶セルロース(e)を用い、  
 水の添加量を減量する以外は実施例1と同様の方法で球  
 状核(E)を得た。得られた球状核(E)の物性を表2  
 に示す。

【0031】

【実施例4】実施例の球状核(A)400gを遠心流動  
 型コーティング装置〔フロイント産業(株)製、CF-  
 360〕に入れ、エア温度40℃、ローター回転数16  
 0rpmとし、HPC(低粘度タイプ)水溶液(3%W  
 /V)200mlを10ml/minの速度で噴霧しな  
 がら、下記組成粉体を30g/minの速度で供給し、  
 粉体被覆を行う。その後、エア温度を80℃とし、30  
 分間処理して乾燥させる。次に、目開き100μmの篩  
 を通して微粉をカットし、素顆粒を得た。

【0032】粉体組成

テオフィリン(和光純薬(株)製)240g

白 糖(九州製糖(株)製)180g

C S(日澱化学(株)製)180g

40 ついで、素顆粒をCF-360装置に入れ、エア温度8  
 0℃、ローター回転数200rpmとし、下記組成の水  
 性懸濁液を40ml/minの速度で噴霧し、徐放性コ  
 ーティングを行なった。

【0033】水性懸濁液組成

Aquacoat 400g

(EC水性懸濁液、30%W/V、米国FMC社製)

マイバセット9-40 30g

(アセチル化モノグリ、光洋商会(株)製)

コーティング終了後、80℃の乾燥機に1時間入れて、

球形顆粒を得た。得られた球形顆粒の凝集度、コーティ  
 ング効率の測定結果を表3に表す。

【0034】

【実施例5】実施例2の球状核(B)を用いる以外は、  
 実施例4と同様に操作し、球形顆粒を得た。得られた球  
 形顆粒の凝集度、コーティング効果の測定結果を表3に  
 示す。

【0035】

【実施例6】実施例3の球状核(C)を用いる以外は、  
 実施例4と同様に操作し、球形顆粒を得る。得られた球  
 形顆粒の凝集度、コーティング効果の測定結果を表3に  
 示す。

【0036】

【比較例3】比較例1の球状核(D)を用いる以外は、  
 実施例4と同様に操作し、球形顆粒を得る。得られた球  
 形顆粒の凝集度、コーティング効果の測定結果を表3に  
 示す。

【0037】

【比較例4】比較例2の球状核(E)を用いる以外は、  
 実施例4と同様に操作し、球形顆粒を得る。得られた球  
 形顆粒の凝集度、コーティング効果の測定結果を表3に  
 示す。

【0038】

【実施例7】表4に示す処方(g)を用い、水の添加量  
 を減量する以外は、実施例1と同様の方法で球状核  
 (G)を得た。得られた球状核(G)の物性を表5に示  
 す。

【0039】

【実施例8】表4に示す処方(h)を用い、水の添加量  
 を減量する以外は、実施例1と同様の方法で球状核  
 (H)を得た。得られた球状核(H)の物性を表5に示  
 す。

【0040】

【実施例9】表4に示す処方(i)を用い、水の添加量  
 を減量する以外は、実施例1と同様の方法で球状核  
 (I)を得た。得られた球状核(I)の物性を表5に示  
 す。

【0041】

【比較例5】表4に示す処方(j)の粉体を用い、水の  
 添加量を減量する以外は、実施例9と同様の方法で球状  
 核(J)を得た。得られた球状核(J)の物性を表5に  
 示す。

【0042】

【比較例6】ノンバレルー101(市販品、フロイント  
 産業(株)製、商品名)42メッシュ~32メッシュを  
 球状核(K)とする。該球状核(K)の物性を表5に示  
 す。

【0043】

【比較例7】ノンバレルー103(市販品、フロイント  
 産業(株)製、商品名)42メッシュ~32メッシュを

球状核(L)とする。該球状核(L)の物性を表5に示す。

【0044】

【実施例10~12】表5に示す球状核(G)、(H)、(I)を用いる以外は、実施例4と同様に操作して球形顆粒を得た。得られた球形顆粒の凝集度、コーティング効率の測定結果を表6に示す。

【0045】

【比較例8~10】表5に示す球状核(J)、(K)、(L)を用いる以外は、実施例4と同様に操作して球形顆粒を得た。得られた球形顆粒の凝集度、コーティング効率の測定結果を表6に示す。

【0046】

【実施例13】表2に示す球状核(A) 300gを流動層コーティング機〔大河原化工機(株)製、UNI GLATT〕に仕込み、入口温度を60℃として流動させながら、L-アスコルビン酸(和光純薬(株)製)水溶液(25%W/V) 600mlを10ml/minの速度で噴霧し、L-アスコルビン酸を被覆する。5分間流動乾燥させて素顆粒を得る。次に防湿コーティングとしてTC-5〔信越化学(株)製、HPMC〕水溶液(10%W/V) 150mlを10ml/minの速度で噴霧し、続いて20分間流動乾燥させる。その後、目開き100μmの篩を通して微粉をカットし、球形顆粒を得た。得られた球形顆粒の凝集度、コーティング効率の測定結果を表7に示す。

【0047】

【比較例11】表5に示す球状核(K)を用いる以外は、実施例13と同様に操作し、球形顆粒を得た。得られた球形顆粒の凝集度、コーティング効率の測定結果を表7に示す。

【0048】

【実施例14】表5に示す球状核(G) 400gを遠心流動型コーティング装置〔CF-360、フロイント産業(株)製〕に入れ、エア温度40℃、ローター回転数160rpmとし、ポリビニルピロリドン(BASF社製、K-30)水溶液(6%W/V) 70mlを7ml/minの速度で噴霧しながら、下記粉体組成を8g/minの速度で供給し、粉体コーティングを行なう。その後、エア温度を60℃とし、20分間処理して乾燥さ\*40

\* せる。次に、目開き100μmの篩を通して微粉をカットし、素顆粒を得る。

【0049】粉体組成

D-マレイン酸クロルフェニラミン 50g 〔和光純薬(株)製〕

コンスターチ 30g

ついで、素顆粒を流動層コーティング機〔大河原化工機(株)製、UNI GLATT〕に仕込む。入口温度を60℃として流動させながら、下記組成の水性懸濁液を20ml/minの速度で噴霧し、コーティングを行なう。

【0050】水性懸濁液組成

オイドラギットL-30D-55 (30%W/V) 200g (西独レーム・ファーマ社製)

タルク 〔和光純薬(株)製〕 10g

クエン酸トリエチル 〔和光純薬(株)製〕 6g

蒸留水 184g

コーティング終了後、40℃の乾燥機に16時間入れて、腸溶性球形顆粒を得た。得られた腸溶性球形顆粒の凝集度、コーティング効率の測定結果を表8に示す。

【0051】

【比較例12】表5に示す球状核(K)を用いる以外は、実施例14と同様に操作して球形顆粒を得た。得られた球形顆粒の凝集度、コーティング効率の測定結果を表8に示す。

【0052】

【試験例1】実施例4と比較例11の球形顆粒の薬物溶出率の測定結果を図1に示す。

【0053】

【表1】

|              | 結晶セルロース(MCC) |     |     |     |     |
|--------------|--------------|-----|-----|-----|-----|
|              | (a)          | (b) | (c) | (d) | (e) |
| 吸水量ml/g      | 2.1          | 1.5 | 2.6 | 3.0 | 0.8 |
| 200メッシュ留分(%) | 30           | 15  | 25  | 48  | 5   |
| 平均重合度        | 220          | 140 | 320 | 390 | 40  |

【0054】

【表2】

| 例   | 球状核   | 吸水能<br>(ml/g) | 平均粒径<br>(μm) | 真球度  | タッピング<br>見かけ密度<br>(g/ml) | 磨損度<br>(%) |
|-----|-------|---------------|--------------|------|--------------------------|------------|
| 実施例 | 1 (A) | 1.00          | 380          | 0.91 | 0.93                     | 0.0        |
|     | 2 (B) | 0.75          | 350          | 0.90 | 0.98                     | 0.1        |
|     | 3 (C) | 1.40          | 450          | 0.75 | 0.80                     | 0.0        |
| 比較例 | 1 (D) | 1.70          | 420          | 0.65 | 0.60                     | 0.0        |
|     | 2 (E) | 0.40          | 300          | 0.85 | 0.90                     | 1.5        |

(7)

特開平7-173050

11

12

(単位:重量%)

【0055】

【表3】

| 例           |   | 凝集度<br>(%) | コーティング<br>効率 (%) |
|-------------|---|------------|------------------|
| 実<br>施<br>例 | 4 | 0.5        | 99.8             |
|             | 5 | 0.8        | 99.6             |
|             | 6 | 0.3        | 98.8             |
| 比<br>較<br>例 | 3 | 1.5        | 96.5             |
|             | 4 | 3.6        | 97.7             |

\*

| 処 方 | MCC (a) | 乳 糖 | CS | 白 糖 |
|-----|---------|-----|----|-----|
| (g) | 100     | —   | —  | —   |
| (h) | 90      | 5   | 5  | —   |
| (i) | 70      | 15  | 15 | —   |
| (j) | 30      | 35  | 35 | —   |
| (k) | —       | —   | 25 | 75  |
| (l) | —       | —   | —  | 100 |

10

【0056】

【表4】

【0057】

【表5】

\*

| 例           | 球状核   | 吸水能<br>(ml/g) | 平均粒径<br>( $\mu$ m) | 真球度  | タッピング<br>見かけ密度<br>(g/ml) | 磨損度<br>(%) |
|-------------|-------|---------------|--------------------|------|--------------------------|------------|
| 実<br>施<br>例 | 7 (G) | 1.10          | 220                | 0.90 | 0.91                     | 0.0        |
|             | 8 (H) | 0.95          | 300                | 0.88 | 0.90                     | 0.0        |
|             | 9 (I) | 0.75          | 550                | 0.83 | 0.80                     | 0.5        |
| 比<br>較<br>例 | 5 (J) | 崩壊            | 300                | 0.80 | 0.72                     | 1.2        |
|             | 6 (K) | 溶解            | 380                | 0.90 | 0.85                     | 4.8        |
|             | 7 (L) | 溶解            | 400                | 0.90 | 0.97                     | 2.2        |

【0058】

【表6】

| 例           |    | 凝集度<br>(%) | コーティング<br>効率 (%) |
|-------------|----|------------|------------------|
| 実<br>施<br>例 | 10 | 0.9        | 99.2             |
|             | 11 | 0.8        | 99.0             |
|             | 12 | 1.1        | 99.0             |
| 比<br>較<br>例 | 8  | 3.3        | 97.2             |
|             | 9  | 6.2        | 95.4             |
|             | 10 | 10.8       | 96.6             |

| 例     | 凝集度<br>(%) | コーティング<br>効率 (%) |
|-------|------------|------------------|
| 実施例14 | 1.4        | 99.0             |
| 比較例12 | 7.2        | 95.5             |

30

【0061】

【発明の効果】核に、結合剤水溶液を用いて薬物を含有する粉体を被覆し、さらにコーティング剤の水溶液あるいは水性懸濁液を噴霧し乾燥する球形顆粒の製剤方法において、核として本発明の特定された、吸水能が高く磨損度が低い球状核を用いることによって、従来の球状核と比較して、顆粒同士の凝集が1/10程度に減少し、コーティング効率が5%程度高い、商品価値の高い球形顆粒を容易に製造することが可能となる。また、本発明の球形顆粒は、球状核が溶解しないので、従来の球状核を用いた球形顆粒と異なり、薬物が長時間にわたって一定速度で溶出する。また、本発明の球状核は崩壊せず、強度も高いので、体内に球形顆粒を投与した場合、腸内運動による破壊を受けにくいため、望む溶出パターンが得やすいという利点もある。

40

【図面の簡単な説明】

【図1】実施例4と比較例11で調整した球形顆粒からの薬物（テオフィリン）の溶出率を示すグラフである。

【0059】

【表7】

| 例     |  | 凝集度<br>(%) | コーティング<br>効率 (%) |
|-------|--|------------|------------------|
| 実施例13 |  | 1.1        | 99.3             |
| 比較例11 |  | 7.9        | 94.4             |

【0060】

【表8】



【図1】

